

綜 説

視床下部過誤腫の特徴的な 臨床像と治療

松 尾 宗 明* 久 野 建 夫* 有 田 和 徳**

要 旨

視床下部過誤腫は、視床下部に発生するまれな組織奇形で、真性思春期早発症、笑い発作を主徴とする難治性てんかん、多動・易興奮性などの行動異常など特徴的な臨床像を呈する。新生物ではないので増大傾向はないが、腫瘍の除去により症状の改善が得られることが知られている。しかしながら、腫瘍の部位・大きさなどのため、外科的治療はしばしば困難で合併症の危険を伴う。近年、ガンマナイフによる定位放射線治療が試みられ良好な成績が得られている。

はじめに

視床下部過誤腫は、思春期早発症、笑い発作 (gelastic seizure) を主徴とする難治性てんかん、多動・易興奮性などの行動異常など特徴的な臨床像を呈する。腫瘍の除去により症状の改善が得られることが知られているが、外科的切除は合併症が多くしばしば困難である。近年、ガンマナイフによる定位放射線治療が試みられ良好な成績が得られている¹⁾。典型的な臨床像を呈しガンマナイフの著効した自験例を紹介し、視床下部過誤腫の特徴的な臨床像と治療について概説する。

I. 症 例

[症 例] 11 歳, 男児

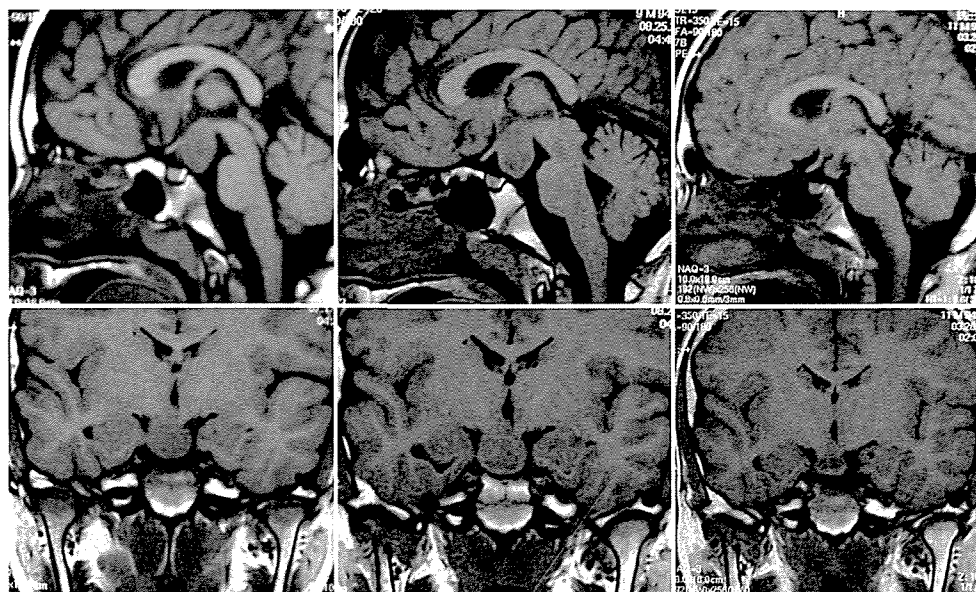
主訴: 性早熟, 難治性けいれん, 行動異常

現病歴・経過: 生後 1 週間ころより突然呼吸が荒くなったり、おびえるように泣くことがあったが、9 カ月ころからはその発作後に笑う症状が出現した。また、2 カ月ころより性早熟徴候が出現し、1 歳 4 カ月時に中枢性思春期早発症と診断、LH-RH analogue による治療を開始した。このとき MRI にて視床下部過誤腫を指摘されたが、広基性であり手術は困難と判断された。笑い発作に対しては、種々の抗けいれん剤を試みたが効果がなく、7 歳時より内服を中止していた。

8 歳時より全身性強直間代発作 (GTCS) が出現したため、抗けいれん剤 (CBZ, VPA, PRM) を再開したが、発作のコントロールは不良で、笑い発作は毎日数回、GTCS は週数回認められていた。思春期早発のコントロールも不十分で、外陰部は Tanner III²⁾。普通クラスに在籍しているが、成績は下。算数はとくに苦手で、小学校 1 年生レベル。多動で、教室から出て行ったりす

* Muneaki MATSUO et al. 佐賀医科大学小児科
[連絡先] ☎ 849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1 佐賀医科大学小児科

** 広島大学医学部脳神経外科



7歳2カ月

治療3カ月後

治療1年10カ月後

図 画 像 所 見

る。荒っぽい性格で、癇癇を起こしやすいなどの問題もあり、9歳3カ月時ガンマナイフ治療（中心線量 25 Gy，辺縁線量 20 Gy）を施行した。治療後しばらくはてんかん発作の頻度は変化なく，行動面での効果も認められなかったが，6カ月ころよりてんかん発作は消失。現在は内服薬も中止しているが，現在まで約1年6カ月間発作の再発はなく，脳波上も発作波は消失し基礎律動も改善している。情緒面でも落ち着いてきており，多動も改善傾向で，授業中席を離れることはなくなった。認知面では今のところ明らかな変化はみられていない。画像上も腫瘍は著明に縮小している（図）。

た構造をもち，視床下部との間に神経線維路を有する²⁾。小脳回，異所性灰白質，脳梁欠損などの頭蓋内奇形や多指症，口唇裂などの頭蓋外奇形の合併がしばしば報告されており³⁾，Encha-Razavi ら⁴⁾は顔面奇形と骨格系の奇形の合併例について先天性視床下部過誤腫症候群（congenital hypothalamic hamartoma syndrome）という概念を提唱している。また，視床下部過誤腫と多指症，鎖肛，下垂体機能低下を合併し，しばしば新生児期に死亡する予後不良な症候群は Pallister-Hall 症候群⁵⁾⁶⁾とよばれ，一部の例で転写因子 GLI 3 遺伝子の異常が報告されている⁷⁾。

II. 視床下部過誤腫の病理・合併症

視床下部過誤腫は視床下部の灰白隆起 (tuber cinereum) あるいは乳頭体 (mamillary body) より有柄性または無柄性に発生するまれな非腫瘍性の組織奇形で，視床下部の組織像に類似し

III. 臨床症状

2歳までに発症する 경우가ほとんどで，ときに6～10歳でもみられる。無症状で発見される成人例もある²⁾。思春期早発症で診断される場合が多く，この場合，男児では成熟した精子形

表 視床下部過誤腫の分類

Type	I a	I b	II a	II b
大きさ	小～中	小～中	中～大	中～大
付 着	有柄	有柄	無柄	無柄
発生部位	TC	MB	TC/MB	TC/MB
視床下部圧迫	なし	なし	軽度	高度
症 状	性早熟 or 無症状	性早熟 or 無症状	笑い発作 けいれん	笑い発作 けいれん 行動異常

大は 1.5 cm 以上

(Valdueza ら, 1994)

TC: 灰白隆起, MB: 乳頭体

成, 女兒では排卵を伴う真性思春期早発症である²⁾。原因は明らかではないが, 過誤腫内に LH-RH 分泌細胞が証明された例があることより, 過誤腫自体から LH-RH が分泌されるという説や過誤腫に由来する神経回路を介して視床下部の LH-RH 細胞が刺激されるという説, 機械的圧迫により LH-RH 分泌細胞を抑制するメカニズムが傷害されるという説がある⁸⁾。

てんかん発作は, 笑い発作が特徴的である。笑い発作は, 外的誘因がなく画一的に繰り返す発作性の笑いで, 視床下部過誤腫に伴うもののがもっとも多いが特異的ではなく, 前頭葉てんかんや側頭葉てんかんなどでも認められる⁹⁾¹⁰⁾。患児は乳幼児期に笑い発作で発症し, その後失立発作, 複雑部分発作, 2 次性全般化発作を合併してくることが多い¹¹⁾。発作は通常難治性で, 抗けいれん剤による抑制は困難である⁸⁾¹¹⁾。発作起源については, 視床下部深部電極による発作時脳波の解析¹²⁾や発作時の SPECT 所見¹³⁾より, 腫瘍自体 (内部) にあると考えられている。腫瘍の外科的切除や radiosurgery により発作が消失する例が多数報告されていることもそれを裏付けている¹⁾¹⁴⁾。

行動異常や認知・記憶面での障害もしばしばみられる。行動面では, 多動, 攻撃性, 衝動性, 易興奮性, 社会的不適応行動などがみられる。いずれも, 腫瘍切除や radiosurgery により改善する¹⁾¹⁴⁾。

IV. 診 断

診断は MRI がもっとも有用で, 矢状断が診断しやすい。T1 強調画像では皮質と等信号, T2 強調画像では等信号ないしやや高信号を呈する。ガドリニウムでは増強効果はみられない。

V. 腫瘍の形態, 部位と臨床症状との関係

Valdueza ら³⁾は, 過誤腫の大きさ, 付着部 (有柄性, 無柄広基性), 発生部位 (灰白隆起, 乳頭体), 視床下部の偏位, 症状から 4 群に分類している (表)。Type I は思春期早発か無症状で, Type II では笑い発作を主体とするてんかんや行動異常を呈し思春期早発は少ないとしている。Arita ら⁸⁾は, MRI 画像上で過誤腫の視床下部圧排所見の有無により “parahypothalamic type” と “intrahypothalamic type” の 2 群に分類している。前者では, 無症状か思春期早発のみのものがほとんどで, 後者はてんかん, 行動異常, 認知障害を呈し約半数に思春期早発を合併していたと報告している。

VI. 治 療

Valdueza らの分類の Type I, Arita らの “parahypothalamic type” で、思春期早発のみを呈する症例は LH-RH analogue による薬物療法か手術摘出による治療の適応となる。視床下部過誤腫に伴う思春期早発は LH-RH analogue に比較的良好に反応するといわれている。超長期作用型の LH-RH analogue を 30 μ g/kg 以上 4 週ごと皮下注することで治療可能である¹⁵⁾。

てんかん発作は通常難治性で薬剤によるコントロールは困難なことが多い。腫瘍の摘出により発作の消失が報告されているが、“intra-hypothalamic type” は手術が難しく、合併症を起こしやすい。Palmini ら¹⁴⁾ は 13 例中 7 例に合併症を認めており、その内訳として血行障害による基底核・内包などの梗塞、動眼神経麻痺、SIADH、過食を報告している。また完全切除が困難なため発作の残存例が多く、Palmini らの報告でも発作が完全消失したのは 13 例中 2 例のみであった。

近年、難治性てんかんを呈する視床下部過誤腫に対しガンマナイフによる定位放射線治療が行われ良好な成績が報告されている¹⁾。文献上 8 例中 4 例で発作が完全に消失（うち 2 例は 2 回施行）し、全例が改善している。治療効果は線量に依存しており、辺縁線量 17 Gy 以上の症例はすべて発作が完全に消失している。報告例の腫瘍サイズ（最大径）は平均 13.7 mm（8～22 mm）であった。外科手術と異なり即効性はないため効果発現までに一定の期間を要し、場合によっては一時的に発作頻度が増加することもある。

報告例では発作消失までの期間は平均 14 カ月（3～36 カ月）であり、副作用の報告はない。1 回の照射で効果が不十分であった場合は再照射も可能であるが、効果発現までに上述のごと

く時間を要するため、36 カ月以上あけて行うことが望ましい。その他の治療としては、高周波による腫瘍の熱焼灼が数例に試みられ効果をあげている¹³⁾。

おわりに

視床下部過誤腫のガンマナイフ治療はまだ症例数が少なく、思春期早発のみの症例に対する効果、線量、長期的予後など検討すべき点はあるが、今のところ副作用もなく今後治療の第 1 選択となりうると思われる。

文 献

- 1) Régis J et al : Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* **47** : 1343-1352, 2000
- 2) 松谷雅生ほか：視床下部過誤腫。太田富雄、松谷雅生（編）；脳神経外科学，金芳堂 pp 671-675, 2000
- 3) Valdueza JM et al : Hypothalamic hamartomas ; With special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery* **34** : 949-958, 1994
- 4) Encha-Razavi F et al : Congenital hypothalamic hamartoma syndrome ; Nosological discussion and minimum diagnostic criteria of a possibly familial form. *Am J Med Genet* **42** : 44-50, 1992
- 5) Clarren SK et al : Congenital hypothalamic hamartoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial polydactyly—a new syndrome? Part II ; Neuropathological considerations. *Am J Med Genet* **7** : 75-83, 1980
- 6) Biesecker LG et al : Report from the workshop on Pallister-Hall syndrome and related phenotypes. *Am J Med Genet* **65** : 76-81, 1996
- 7) Kang S et al : GLI 3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *Nature Genet* **15** : 266-268, 1997
- 8) Arita K et al : The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic

第 17 回 日本小児救急医学会総会